

## EFEK NEUROPROTEKTOR KUNYIT PADA PASIEN ALZHEIMER

Rika Mutiara Gemiralda\*, Marlaokta Marlaokta

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

\*[rikmut1111@gmail.com](mailto:rikmut1111@gmail.com)

### ABSTRAK

Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif kronis progresif. Penyakit ini ditandai dengan gangguan fungsi luhur seperti bahasa, kalkulasi, kapasitas belajar dan sulit mengambil keputusan. 'Pikun' merupakan istilah yang digunakan masyarakat untuk menggambarkan penyakit ini. Kehilangan memori jangka pendek merupakan kekhasan dari penyakit ini yang menyebabkan penurunan produktivitas. Alzheimer sering terjadi pada usia > 65 tahun dan juga ditemukan pada sekitar usia 40 tahun. Kunyit (*Curcuma longa* L.) merupakan tanaman yang berfungsi sebagai neuroprotektor karena dapat menghambat Protein Tau, aktivitas asetilkolinesterase dan berfungsi sebagai anti agregasi A dan sekretase inhibitor. Literature review ini bertujuan untuk menjelaskan gambaran efek neuroprotektor pada kunyit terhadap pasien Alzheimer yang sudah dilakukan oleh peneliti sebelumnya. Metode yang digunakan dalam artikel ini adalah penelusuran artikel melalui database NCBI dan Google Scholar. Tahun penerbitan sumber pustaka adalah dari tahun 2001 sampai 2019 dengan 32 sumber pustaka. Tema dalam artikel yang dikumpulkan yaitu terkait gambaran efek neuroprotektor kunyit terhadap pasien Alzheimer. Hasil dari sintesa artikel yang telah ditemukan yaitu kunyit dapat mencegah penurunan kognitif pada pasien Alzheimer.

**Kata kunci:** alzheimer, kunyit, neuroprotektor

### EFFECT OF NEUROPROTECTOR TURMERIC ON ALZHEIMER'S PATIENTS

#### ABSTRACT

*Alzheimer's is a chronic progressive neurodegenerative disease. This disease is characterized by impaired noble functions such as language, calculations, learning capacity and difficulty making decisions. 'Pikun' is a word used by the community to describe this disease. Short-term memory loss is a spesific sign in the patient, this disease causes decrease in productivity. Alzheimer's often occurs at age > 65 years and is also found at around the age of 40 years. Turmeric (*Curcuma longa* L.) is a plant that functions as a neuroprotector because it can inhibit Tau Proteins, acetylcholinesterase activity and function as anti-aggregation A and sekretase inhibitors. This literature review aims to explain the description of the effects of neuroprotector on turmeric on Alzheimer's patients that have been done by previous researchers. The method used in this article is the search of articles through the NCBI and Google Scholar databases. The themes in the articles collected are related to the description of the effects of turmeric neuroprotector on Alzheimer's patients. The year of publication of library sources is from 2001 to 2019 with 32 library sources. The results of various articles included in this article are turmeric can prevent cognitive decline in Alzheimer's patients.*

**Keywords:** alzheimer's, turmeric, neuroprotector

### PENDAHULUAN

Kesehatan jiwa menjadi salah satu pokok bahasan yang banyak diperbincangkan diseluruh dunia. Kesehatan jiwa menjadi salah satu topik yang menarik karena banyak masyarakat yang belum mengenal topik ini. Menurut data WHO pada tahun 2016 terdapat 60 juta jiwa terkena bipolar, 47,5 juta jiwa terkena demensia, 35 juta jiwa terkena

depresi, dan 21 juta jiwa terkena skizofrenia. Menurut data Riskesdas tahun 2013 gangguan mental emosional yang meliputi gejala depresi dan kecemasan pada usia diatas 15 tahun mencapai 14 juta jiwa/6% dari jumlah penduduk indonesia, kemudian data prevalensi gangguan jiwa berat seperti skizofrenia mencapai 400 ribu jiwa atau sekitar 1,7 per 1000 penduduk. Kemudian

pada tahun 2018 terjadi peningkatan jumlah menjadi 7 % atau 7 per 1000 penduduk (Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Lampung merupakan salah satu provinsi di Indonesia yang memiliki pasien gangguan jiwa yang mencapai 15.720 jiwa pada tahun 2011 dan meningkat menjadi 17.528 jiwa pada tahun 2012 (Noviria, Triyoso, & Yanti, 2014).

Menurut *American Psychiatric Association*, gangguan jiwa merupakan suatu pola psikologis atau perilaku yang penting secara klinis yang terjadi pada seseorang dan dikaitkan dengan adanya stres atau disabilitas (yaitu kerusakan pada satu atau lebih area yang penting) atau disertai peningkatan resiko kematian yang menyakitkan, nyeri, disabilitas atau kehilangan kebebasan yang sangat (Videbeck, 2008).

Alzheimer merupakan salah satu gangguan mental yang masuk kedalam kategori gangguan mental organik (GMO) pada DSM-V, Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang bersifat kronik progresif, penyakit ini ditandai oleh gangguan fungsi luhur seperti bahasa, kalkulasi, kapasitas belajar dan sulit mengambil keputusan. Ciri khas dari penyakit ini adalah kehilangan memori jangka pendek yang akan mempengaruhi produktivitas dari pasien alzheimer (Kumar & Tsao, 2019).

Peningkatan angka kesakitan (Morbidity) pada pasien Alzheimer dapat terlihat dari penurunan kemampuan untuk mengenal lingkungan sekitar dan tidak mampu mengurus kebutuhan dasar. Angka kematian pada pasien alzheimer meningkat dari tahun ke tahun. Amerika mengumumkan bahwa Alzheimer masuk kedalam 10 penyebab kematian di negara itu. Terjadi peningkatan angka kematian akibat alzheimer pada tahun 2000-2004 yang berkisar 32,8%. Penyakit ini sering terjadi pada usia >65 tahun, jumlah penderita alzheimer di Asia Pasifik termasuk di Indonesia yang mencapai 13,7 juta jiwa, kemudian angka kejadian demensia di Indonesia pada tahun 2005, mencapai 606.100 orang yang akan terus bertambah dengan peningkatan jumlah lansia.

Alzheimer merupakan suatu bentuk demensia yang paling umum, setelah usia mencapai 65 tahun, penyakit ini akan beresiko berlipat ganda tiap 5 tahun. Oleh karena itu pada usia 80 tahun akan terjadi peningkatan sekitar 20-40% (Alzheimer's Association, 2007).

Alzheimer merupakan gangguan demensia yang sering terjadi di dunia. Menurut Organisasi Alzheimer Internasional kasus demensia pada tahun 2001 sekitar 4,3 juta kasus dan diperkirakan penderita demensia akan mencapai 100 juta jiwa di dunia pada tahun 2050. Alzheimer meningkat seiring dengan peningkatan usia harapan hidup, hal ini sangat berkaitan dengan jumlah lansia di Indonesia yang mencapai 22,4 juta jiwa/ 8,69% pada tahun 2016 dari keseluruhan penduduk Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Permasalahan pada penyakit Alzheimer terletak pada penggunaan obat dalam jangka waktu yang lama yang mengakibatkan berbagai efek samping pada penggunaannya. Penatalaksanaan pasien alzheimer menggunakan obat seperti penghambat kolinesterasi, hormon estrogen, obat anti-inflamasi, dan antioksidan. Obat ini juga menimbulkan efek samping pada penggunaannya selain itu obat-obatan ini juga relatif mahal. Efek samping yang ditimbulkan dari obat-obatan ini menimbulkan gangguan gastrointestinal, gangguan fungsi hati, insomnia, konstipasi, diare, muntah, *nausea* dan *fatigue* (Clodomiro et al., 2013; Kennedy, Cutter, Fowler, & Schneider, 2018).

Oleh karena itu penanganan penyakit alzheimer membutuhkan terapi yang lebih aman dan mudah untuk didapat, salah satunya dengan menggunakan bahan alam. Indonesia memiliki varietas tanaman obat yang sangat banyak, salah satunya adalah kunyit (*Curcuma longa* L.) yang sering digunakan masyarakat Indonesia sebagai pelengkap bumbu masakan. Kunyit (*Curcuma longa* L) memiliki kandungan utama yaitu kurkumin. Tanaman ini memiliki banyak manfaat seperti sebagai anti-inflamasi, anti-jamur, anti-fungi, anti-virus, anti-karsinogenik, anti-mutagenik,

anti-bakteri dan sebagai neuroprotektor. Neuroprotektor berfungsi untuk melindungi, memulikan dan meregenerasi sel saraf (Chattopadhyay, Biswas, Bandyopadhyay, & Banerjee, 2004; Cole, Teter, & Frautschy, 2007).

Kurkumin dapat berperan sebagai neuroprotektor karena kurkumin dapat bekerja sebagai anti-agregasi A $\beta$ , inhibitor secretase dan mampu menghambat tau protein dan aktivitas kolinesterase. Kurkumin memiliki beberapa karakteristik sebagai pengobatan penyakit Alzheimer karena kurkumin berfungsi dalam melindungi saraf dengan aktivitas anti-inflamasi, antioksidan, dan anti-protein agregat. Kurkumin dapat memiliki potensi untuk pengobatan alzheimer Parkinson, Huntington, trauma kepala, penuaan, dan stroke (Cole et al., 2007).

Penggunaan kurkumin pada manusia dinilai aman karena pada studi pada pasien kanker melaporkan bahwa tidak ada toksisitas pada 25 pasien yang menggunakan kurkumin oral (dari 500 hingga 8000 mg / hari) selama tiga bulan (Cheng et al., 2001). Dosis oral kurkumin berkisar antara 500 hingga 12.000 mg, dan efek samping serius tidak dilaporkan. Hanya 30% dari subyek mengalami toksisitas ringan (sakit kepala, diare, dan ruam) yang tidak berhubungan dengan dosis (Lao et al., 2006).

Literature review ini bertujuan untuk memberikan informasi tentang bagaimana gambaran efek neuroprotektor kunyit pada pasien Alzheimer. Penelitian ini dapat membuka penemuan baru dalam penanganan yang lebih aman pada pasien alzheimer. Jenis penelitian ini adalah tinjauan pustaka dimana hasil dan pembahasan didasarkan pada sumber ilmiah yang valid dan akurat.

## METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *literature review*. Sumber pustaka yang digunakan dalam artikel ini melibatkan 32 pustaka baik yang berasal dari buku, jurnal nasional atau internasional maupun website. Penelusuran sumber pustaka dalam artikel ini melalui *database*

NCBI dan Google Scholar dengan kata kunci *Curcumin, Turmeric, Neuroprotective, cognitive decline, Beta-amyloid, alzheimer's disease, anti-Alzheimer, Protective effect of curcumin, anti-amyloidogenic, behavioral and psychological symptoms of dementia*. Pemilihan artikel sumber pustaka dilakukan dengan melakukan peninjauan pada judul dan abstrak yaitu yang membahas tentang hubungan konsumsi kunyit pada pasien alzheimer yang berhubungan dengan kognisi pasien. Tahun penerbitan sumber pustaka yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah dari tahun 2001 sampai tahun 2019.

## HASIL

Penelitian Rathore (2007) menunjukkan bahwa pemberian minyak kunyit 500mg/kgBB pada tikus yang diberikan selama 15 menit sebelum 2 jam oklusi arteri serebri menunjukkan hasil yang signifikan dalam mengurangi infark, defisit neurologi dan stres oksidatif. Karakteristik dari penyakit Alzheimer adalah munculnya plak  $\beta$ -amiloid (A $\beta$ ), pemberian kurkumin dosis rendah pada tikus menghasilkan penurunan  $\beta$ -amiloid sekitar 40 % dibandingkan yang tidak diberikan kurkumin (Yang et al., 2005).

Menurut Zhang pada penelitiannya mengenai memori kerja dan memori spasial pada tikus yang diberikan A $\beta$ 42 pada ventrikel otak tikus model Alzheimer menunjukkan defisit kronik yang signifikan, pada perawatan kurkumin kronis (7 hari berturut turut dengan pemberian 1 kali sehari) dengan dosis 50, 100 dan 200mg/kg. Dapat meningkatkan fungsi kognitif. Penelitian lain juga mengumumkan bahwa kurkumin dapat memperbaiki defek kognitif yang berhubungan dengan Alzheimer dan bahaya pensinyalan BDNF-ERK yang diregulasi dalam hipokampus yang mendasari perubahan kognitif karena pemberian kurkumin (Zhang et al., 2015).

Menurut Jiang pada penelitiannya yang dilakukan di Universitas Kedokteran Nanjing (Cina) menunjukkan bahwa pemberian kurkumin (1 dan 2 mg / kg, iv) setelah iskemia otak / reperfusi pada tikus secara signifikan mengurangi volume infark, meningkatkan defisit neurologis,

menurunkan mortalitas dan mengurangi kadar air di otak (Jiang et al., 2007).

Pada penelitian di Australia dengan uji coba terkontrol plasebo double-blind acak dengan 200 pasien demensia yang diberikan kurkumin oral sebanyak 1500 mg/hari menunjukkan bahwa kurkumin dapat mencegah penurunan kognitif pada kelompok yang diobati (Goozee, 2013). Pasien demensia stadium lanjut yang diberikan kapsul kunyit dengan bioavailable curcumin (setara dengan 764 mg kunyit dan kurkumin 100 mg / hari) selama periode satu tahun menunjukkan peningkatan dalam skor inventaris neuropsikiatri dan kognisi dan juga pengurangan dalam beban pengasuh (Hishikawa, Takahashi, Amakusa, Tanno, & Tuji, 2012).

## PEMBAHASAN

Penelitian mengenai kurkumin semakin berkembang dengan bukti bahwa kurkumin dapat meningkatkan kadar glutathione dan enzim antioksidan, dismutase superoksida dan katalase pada otak tikus yang diberikan timbal. Kurkumin secara signifikan mengurangi kerusakan yang disebabkan timbal tersebut. Kurkumin juga dapat berikatan dengan logam aktif seperti besi dan tembaga, kurkumin juga dapat menekan kerusakan inflamasi yang disebabkan oleh logam tersebut. Mekanisme dari penekanan kerusakan itu dikarenakan kurkumin dapat mencegah induksi logam Nf-K $\beta$  (Baum & Ng, 2004; Shukla, Khanna, Khan, & Srimal, 2003).

Menurut penelitian kurkumin dapat berfungsi sebagai neuroprotektor karena dapat mencegah pembentukan dan mengurangi toksisitas oligomer A $_{42}$ , kemudian kurkumin juga memiliki potensi sebagai anti-agregasi A $_{42}$  karena kurkumin dapat menghambat pembentukan fibril A $_{42}$  yang berasal dari A $_{40}$  dan A $_{42}$  dan mengganggu stabilisasi fibril A $_{42}$  yang belum terbentuk (Hamaguchi, Ono, & Yamada, 2010; Ono, Hasegawa, Naiki, & Yamada, 2004; Yang et al., 2005).

Kurkumin juga dapat menurunkan produksi A $_{42}$  yang diinduksi oleh spesies oksigen reaktif yang dapat mencegah perubahan

struktur A $_{42}$  yang bersifat toksik bagi otak. Kemudian kurkumin juga dapat menurunkan regulasi BACE-1 dan menurunkan ekspresi mRNA protein prekursor A $_{42}$  dan BACE-1. Kurkumin memiliki efek inhibisi sekretase karena kurkumin mampu untuk menurunkan ekspresi enzim yang berperan dalam pembentukan A $_{42}$ , seperti sekretase dan site APP cleaving enzyme 1 (BACE-1). Kedua enzim ini berperan untuk memecah molekul protein prekursor A $_{42}$  dan BACE-1 (Hamaguchi et al., 2010; Lin et al., 2008; Ma et al., 2009).

Pada penyakit alzheimer, terdapat akumulasi agregat protein dan terjadi neurodegenerasi, hal ini yang menyebabkan terbentuknya *Neurofibrillary tangle* (TNFs) dan *senile plaque*. *Neurofibrillary tangle* (TNFs) adalah suatu agregat tau protein hiperfosforilasi, TNFs merupakan penanda pada penyakit alzheimer. Kemudian *senile plaque* merupakan endapan protein amiloid polimorf yang ditemukan pada otak pasien alzheimer. *Senile plaques* terdiri dari proses abnormal dari neuron (neurit distrofik) dan proses aktivasi sel glial yang mengelilingi dan menembus protein deposit yang lebih sentral, kemudian Fibril amiloid terdiri dari protein  $\beta$ -amiloid (A $_{42}$ ). Protein A $_{42}$  biasanya mencakup 40-42 asam amino yang berasal dari membran tunggal yang mencakup prekursor amiloid protein (APP) pada pembelahan endoproteolitik (Villaflor, Chen, Chen, & Yeh, 2012).

Mekanisme patogenesis dari penyakit Alzheimer dikenal dengan 'hipotesis amiloid'. Peneliti mengumumkan bahwa amiloid beta (A $_{42}$ ) terakumulasi dalam plak atau menjadi filamen parsial yang menginisiasi kaskade pembentukan *tangle*, disfungsi neuronal, kerusakan oksidatif dan inflamasi. A $_{42}$  berasal dari pemrosesan proteolitik satu atau lebih isoform dari protein prekursor amiloid- $\beta$  (APP). Selanjutnya A $_{42}$  terdapat dalam dua bentuk utama yaitu sebagai peptida terlarut atau dalam keadaan teragregasi sebagai tidak larut deposit amiloid dalam konformasi  *$\beta$ -sheet*. Hal ini menjadi dasar karakteristik dari pembentukan *senile plaque* (Lewis et al., 2001).

Penelitian terbaru tentang amiloid- dan kurkumin, mengumumkan bahwa kurkumin dapat mencegah agregasi amiloid – dan dapat menembus sawar otak untuk mencapai sel otak dan melindungi neuron dari berbagai penurunan kognitif dan meningkatkan fungsi sinaptik pada model tikus Alzheimer (Reddy, Manczak, & Mitchell, 2018).

Kurkumin dapat melindungi sel PC-12 dan sel endotel embelical manusia dari stres oksidatif yang diinduksi amiloid A . Peningkatan penyerapan A oleh makrofag pasien Alzheimer, kemudian sel dendritik dari sumsum tulang dapat memperbaiki kerusakan imun pada pasien Alzheimer dan dapat dijadikan pendekatan imunoterapi pada pasien Alzheimer (Fiala et al., 2007; Kim, Park, & Kim, 2001).

Penyakit Alzheimer berkaitan erat dengan perubahan seluler, yang terdiri dari kerusakan mitokondria, kerusakan sinaps, pembentukan akumulasi -amiloid, aktivasi mikroglia dan astrosit, fosforilasi tau protein dan pembentukan *tangled* dan kerusakan neuron. Kurkumin juga dapat bermanfaat untuk menghambat pembentukan A fibrilasi dari monomer A dan mengganggu kinerja fibrilar A secara in vitro yang menunjukkan bahwa kurkumin dapat melindungi penderita Alzheimer dari toksistas A (Valasani et al., 2014).

Kurkumin dapat bermanfaat pada pasien Alzheimer karena kurkumin memiliki anti amiloid yang dibuktikan dengan penemuan studi in vitro yang dapat menghambat agregasi A yang akan mendisagregasi pembentukan fibril A . penelitian lain juga menunjukkan bahwa kurkumin dapat meningkatkan disagregasi defisit amiloid yang ada dan mencegah agregasi dari deposit amiloid baru bahkan dapat mengurangi sisa amiloid (Alloza, Borrelli, Rozkalne, Hyman, & Bacskai, 2007; Park & Kim, 2002; Yang et al., 2005).

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Pemberian kunyit pada pasien alzheimer dapat menjadi salah satu alternatif

penanganan bagi pasien alzheimer untuk mencegah penurunan kognitif pada pasien. Kurkumin yaitu kandungan utama pada kunyit mampu berperan sebagai neuroprotektor dengan mekanisme: (1) Mencegah pembentukan dan mengurangi toksisitas oligomer A<sub>42</sub>, (2) Sebagai anti-agregasi A dan mengganggu stabilisasi fibril A yang belum terbentuk, (3) Melindungi sel PC-12 dan sel endotel embelical manusia dari stres oksidatif yang diinduksi amiloid A , (4) Menurunkan regulasi BACE-1 dan menurunkan ekspresi Mrna protein prekursor A dan BACE-1, (5) Memiliki efek inhibisi secretase

### Saran

Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai dosis dan rute pemberian terapi yang aman dan efektif yang dapat digunakan manusia khususnya pada pasien Alzheimer.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alloza, M. G., Borrelli, L. A., Rozkalne, A., Hyman, B. T., & Bacskai, B. J. (2007). Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *Journal Of Neurochemistry*, 102, 1095–1104. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04613.x>
- Alzheimer's Association. (2007). *Alzheimer's Disease Facts and Figures*. Retrieved from [https://www.alz.org/national/documents/Report\\_2007FactsAndFigures.pdf](https://www.alz.org/national/documents/Report_2007FactsAndFigures.pdf)
- Baum, L., & Ng, A. (2004). Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *Journal of Alzheimer's Disease*, 6, 367–377. <https://doi.org/10.3233/jad-2004-6403>
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., & Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin : Biological actions and medicinal applications. *CURRENT SCIENCE*, 87(1), 44–53.

- Clodomiro, A., Gareri, P., Puccio, G., Frangipane, F., Lacava, R., Castagna, A., ... Cecilia, A. (2013). Somatic comorbidities and Alzheimer ' s disease treatment, 1581–1589. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1290-3>
- Cole, G. M., Teter, B., & Frautschy, S. A. (2007). NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF CURCUMIN. *Adv Exp Med Biol*, 595, 197–212.
- Fiala, M., Liu, P. T., Espinosa-jeffrey, A., Rosenthal, M. J., Bernard, G., Ringman, J. M., ... Cashman, J. (2007). Innate immunity and transcription of MGAT-III and Toll-like receptors in Alzheimer's disease patients are improved by bisdemethoxycurcumin. *PNAS*, 104(31), 12849–12854. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701267104>
- Goozee, K. G. (2013). McCusker KARVIAH: Curcumin in Alzheimer's disease prevention. Retrieved from <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12613000681752>.
- Hamaguchi, T., Ono, K., & Yamada, M. (2010). Curcumin and Alzheimer ' s Disease, 16, 285–297. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00147.x>
- Hishikawa, N., Takahashi, Y., Amakusa, Y., Tanno, Y., & Tuji, Y. (2012). Effects of turmeric on Alzheimer ' s disease with behavioral and psychological symptoms of dementia. *AYU*, 33(4), 499–504. <https://doi.org/10.4103/0974-8520.110524>
- Jiang, J., Wang, W., Sun, Y. J., Hu, M., Li, F., & Zhu, D. Y. (2007). Neuroprotective effect of curcumin on focal cerebral ischemic rats by preventing blood – brain barrier damage. *European Journal of Pharmacology*, 561, 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.12.028>
- Kementerian Kesehatan RI. (2016). Peran Keluarga Dukung Kesehatan Masyarakat. *Kementrian Kesehatan RI*, 1–2. Retrieved from <http://www.depkes.go.id/article/print/16100700005/peran-keluarga-dukung-kesehatan-jiwa-masyarakat.html>
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Lansia Sejahtera, Masyarakat Bahagia. *Kementrian Kesehatan RI*, 1–2. Retrieved from [www.depkes.go.id/article/view/18050900001/lansia-sejahtera-masyarakat%0Abahagia-.html%0A](http://www.depkes.go.id/article/view/18050900001/lansia-sejahtera-masyarakat%0Abahagia-.html%0A)
- Kennedy, R. E., Cutter, G. R., Fowler, M. E., & Schneider, L. S. (2018). Association of Concomitant Use of Cholinesterase Inhibitors or Memantine With Cognitive Decline in Alzheimer Clinical Trials, 1(7), 1–10. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4080>
- Kim, D. S. H. L., Park, S., & Kim, J. (2001). Curcuminoids from Curcuma longa L. (Zingiberaceae) that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from betaA (1-42) insult. *Neuroscience Letters*, 303, 57–61. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01677-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01677-9)
- Kumar, A., & Tsao, J. W. (2019). *Alzheimer Disease*. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
- Lao, C. D., Iv, M. T. R., Normolle, D., Heath, D. D., Murray, S. I., Bailey, J. M., ... Brenner, D. E. (2006). BMC Complementary and Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6(10), 4–7. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-10>

- Lewis, J., Lewis, J., Dickson, D. W., Lin, W., Chisholm, L., Corral, A., ... McGowan, E. (2001). Enhanced Neurofibrillary Degeneration in Transgenic Mice Expressing Mutant Tau and APP. *SCIENCE*, 293, 1487–1491.  
<https://doi.org/10.1126/science.1058189>
- Lin, R., Chen, X., Li, W., Han, Y., Liu, P., & Pi, R. (2008). Neuroscience Letters Exposure to metal ions regulates mRNA levels of APP and BACE1 in PC12 cells: Blockage by curcumin. *Neuroscience Letters*, 440, 344–347.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.070>
- Ma, Q., Yang, F., Rosario, E. R., Ubada, O. J., Beech, W., Gant, D. J., ... Cole, G. M. (2009).  $\beta$ -Amyloid Oligomers Induce Phosphorylation of Tau and Inactivation of Insulin Receptor Substrate via c-Jun N-Terminal Kinase Signaling: Suppression by Omega-3 Fatty Acids and Curcumin, 29(28), 9078–9089.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1071-09.2009>
- Noviria, M., Triyoso, & Yanti, L. (2014). Hubungan dukungan keluarga dengan kunjungan kontrolpasien jiwa. *jurnal kesehatan holistik*, 8(2), 76–81.
- Ono, K., Hasegawa, K., Naiki, H., & Yamada, M. (2004). Curcumin Has Potent Anti-Amyloidogenic Effects for Alzheimer's  $\beta$ -Amyloid Fibrils In Vitro, 750, 742–750.
- Park, S., & Kim, D. S. H. L. (2002). Discovery of Natural Products from Curcuma longa that Protect Cells from Beta-Amyloid Insult: A Drug Discovery Effort against Alzheimer's Disease. *Journal of Natural Products*, 65(9), 1227–1231.  
<https://doi.org/10.1021/np010039x>
- Reddy, P. H., Manczak, M., & Mitchell, A. (2018). HHS Public Access Author manuscript, (October).  
<https://doi.org/10.3233/JAD-170512>
- Shukla, P. K., Khanna, V. K., Khan, M. Y., & Srimal, R. C. (2003). Protective effect of curcumin against lead neurotoxicity in rat. *Human & Experimental Toxicology*, 22, 653–658.  
<https://doi.org/10.1191/0960327103ht411oa>
- Valasani, K. R., Sun, Q., Hu, G., Li, J., Du, F., & Guo, Y. (2014). Identification of Human A $\beta$  Inhibitors for Rescuing A $\beta$ -Mediated Mitochondrial Dysfunction. *Curr Alzheimer Res*, 11(2), 128–136.  
<https://doi.org/10.2174/156720501166140130150108>
- Videbeck, S. L. (2008). *Buku Ajar Keperawatan Jiwa*. Jakarta: EGC.
- Villaflores, O. B., Chen, Y., Chen, C., & Yeh, J. (2012). Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 51(4), 515–525.  
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2012.09.005>
- Yang, F., Lim, G. P., Aynun, N., Ubada, O. J., Mychica, R., Ambegaokar, S. S., ... Cole, G. M. (2005). Protein Structure and Folding: Curcumin Inhibits Formation of Amyloid Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo Curcumin Inhibits Formation of Amyloid  $\beta$ -Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo  $\beta$ .  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M404751200>
- Zhang, L., Fang, Y., Xu, Y., Lian, Y., Xie, N., & Wu, T. (2015). Curcumin Improves Amyloid  $\beta$ -Peptide (1–42) Induced Spatial Memory Deficits through BDNF-ERK Signaling Pathway, 1–17.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131525>

